

**Die Bedeutung des Vitamin D-Haushaltes in der Entwicklung von
periprothetischen Infektionen nach totaler Hüft- und Knieendoprothese**

Publikationsdissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Florian Lutz Prager

Geburtsdatum / Geburtsort:

15.07.1994 / Gera, Thüringen

angefertigt an / in:

Universität Leipzig / Universitätsklinikum Leipzig – Klinik für Orthopädie,
Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Andreas Roth, PD Dr. med. habil. Dirk Zajonz

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

14.07.2020

für meine Freundin Nicole, die in jeder Lebenslage an meiner Seite steht

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Bibliographische Beschreibung	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in die Thematik.....	1
1.2 Vitamin D – Zentraler Wirkstoff im menschlichen Organismus.....	2
1.2.1 Bildung und natürliche Quellen	2
1.2.2 Signalweg und Wirkungsweise	3
1.2.3 Bedeutung in der inflammatorischen Reaktion.....	4
1.2.4 Vitamin D-Defizienz	5
1.2.5 Nutzen und Sinnhaftigkeit einer Vitamin D-Supplementation.....	7
1.3 Periprothetische Infektionen am Hüft- und Kniegelenk.....	9
1.3.1 Bedeutung.....	9
1.3.2 Ätiologie	9
1.3.3 Klassifikation und Einteilung	12
1.3.4 Behandlungsstrategien	13
1.4 Rationale der Publikation und Zielsetzung der Arbeit	15
2 Publikation	17
3 Zusammenfassung.....	25
4 Abbildungsverzeichnis	30
5 Literaturverzeichnis	31
6 Darstellung des eigenen Beitrags	37
7 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	38
8 Lebenslauf	39
9 Danksagung.....	41

Bibliographische Beschreibung

Prager, Florian Lutz

Die Bedeutung des Vitamin D-Haushaltes in der Entwicklung von periprothetischen Infektionen nach totaler Hüft- und Knieendoprothese

Universität Leipzig, Publikationsdissertation

41 Seiten, 54 Quellen, 2 Abbildungen, 1 Originalarbeit

Referat:

Hintergrund: Die Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels bei Infektionen ist bereits bekannt. Dennoch ist dessen Signifikanz bei periprothetischen Infektionen (PPIs) nach totaler Hüft- oder Knie-Endoprothese weitestgehend unerforscht. Das Ziel dieser Studie ist die präzise Analyse der Vitamin D-Balance von Patienten mit PPIs nach totalem endoprothetischem Ersatz am Hüft- und Kniegelenk. Dabei dienen Fälle von primären Endoprothesen und Revisionen aufgrund aseptischer Lockerungen als Kontrollgruppen.

Material und Methode: In dieser prospektiven matched-pair-Analyse wurden die Patienten mit PPI am Hüft- oder Kniegelenk in die Studiengruppe (SG) (n=80) eingeschlossen. Die Kontrollgruppen (CG) setzten sich aus Patienten mit primärer Endoprothese (CG 1) (n=80) und Patienten, welche sich einer Revisionsoperation aufgrund einer aseptischen Lockerung unterziehen mussten (CG 2) (n=80) zusammen. Zusätzlich zu 25-Hydroxyvitamin-D3 und Calcium wurden Parameter des Knochenstoffwechsels und des Proteinhaushaltes bestimmt. Alle Patienten erhielten zudem einen Osteoporose-spezifischen Fragebogen.

Ergebnisse: Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Blutspiegeln von 25-Hydroxyvitamin-D3 zwischen der SG ($17,9 \pm 8,9$) und den beiden Kontrollgruppen (CG 1: $16,8 \pm 6,9$; CG 2: $19,7 \pm 7,9$) festgestellt werden. Die Patienten der Studiengruppe wiesen, im Vergleich zu denen der Kontrollgruppen, signifikant niedrigere Blutspiegel an Calcium und alkalischer Phosphatase auf. Auffällig waren die signifikant niedrigeren Werte von Parametern der Proteinbalance bei Patienten mit PPI. Akute PPIs zeigten einen signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegel im Vergleich zu chronischen Infektionen ($8,3 \pm 5,98$ versus $21,6 \pm 8,40$, $p=0.002$). Calcium und die Parameter der Proteinbalance waren ebenfalls bei akuter PPI vermindert.

Zusammenfassung: Akute PPIs am Hüft- oder Kniegelenk zeigen signifikant niedrigere Blutspiegel für 25-Hydroxyvitamin-D3 und verminderte Parameter der Proteinbalance (Albumin und Gesamtprotein) im Vergleich zu chronischen Infektionen sowie zu primären Endoprothesen und Revisionen aufgrund aseptischer Lockerung. Eine Substitution von Vitamin D3 in Verbindung mit Calcium, bei gleichzeitiger Adaptation der Proteinbalance, ist für alle PPIs, speziell akute PPIs, empfohlen.

Abkürzungsverzeichnis

25-OHD3	25-Hydroxyvitamin-D3
ASA-Score	American Society of Anaesthesiologists Score (Amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie)
BMI	body-mass-Index (Körpermasseindex)
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
CG	control group (Kontrollgruppe)
DBP	vitamin d binding protein (Vitamin D-Bindungsprotein)
DRG	diagnosis related group (diagnosebezogene Fallgruppen)
H-TEP	Hüft-Totalendoprothese
IL	Interleukin
K-TEP	Knie-Totalendoprothese
MHC-1	major histocompatibility complex 1 (Haupthistokompatibilitätskomplex 1)
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b-cells (nukleärer Faktor kappa-Leichtketten-Verstärker der aktivierten B-Zellen)
PPI	periprothetische Infektion
SG	study group (Studiengruppe)
VDR	Vitamin D-Rezeptor

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Die Wirkung des Vitamin D im Organismus sowie dessen Einfluss auf inflammatorische Reaktionen und andere Krankheitsgeschehen ist ein interdisziplinär erforschtes Gebiet und in vielen Bereichen bereits erschlossen. Die Studienlage lässt Assoziationen verminderter Vitamin D-Blutspiegel mit kardiovaskulären Ereignissen beziehungsweise Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und verschiedenen Infektions- und Autoimmunerkrankungen (siehe Kapitel 1.2.3) zu. [10, 15, 32] Letzter Punkt spielt im Fachgebiet der Orthopädie eine besondere Rolle. Infektionen von Knochen und Gelenken stellen eine komplex zu behandelnde Komplikation dar. Die periprotektische Infektion (PPI) im Speziellen ist eine häufige Ursache für Revisionen und damit für verlängerte Krankenhausaufenthalte und erhöhte Folgekosten bei Patienten mit Hüft- oder Knie-Totalendoprothesen (H-TEP, K-TEP). [24, 26]

Dennoch präsentiert sich speziell die H-TEP als „operation of the century“ [31] mit Operationszahlen, laut des Endoprothesenregisters Deutschland, von mehr als 127.000 Erstimplantationen allein im Jahr 2017. [19] Diese Anzahl berücksichtigt jedoch nur die Operationen in registrierten Zentren. Es ist anzunehmen, dass sich die Gesamtzahl aller Eingriffe in Deutschland auf ein Vielfaches beläuft. Ein Grund für diese hohe Zahl ist das postoperative Resultat: nachweisliche Optimierung der Funktionalität des Gelenkes, Schmerzreduktion, dadurch eine Verbesserung der Mobilität und folglich eine Erhöhung der Lebensqualität operierter Patienten. [39]

Eine möglichst stetige Optimierung der Operationsmethodik, aber auch der prä- und postoperativen Versorgung sollte ermöglicht werden, um den wachsenden Ansprüchen sowohl im medizinischen Sektor selbst, als auch von der Seite der Patienten gerecht zu werden. Hierbei könnte der Vitamin D-Stoffwechsel einen möglichen Ansatzpunkt darstellen, um Komplikationen wie PPI besser zu verstehen, zu behandeln oder deren Entstehung als präventive Maßnahme zu verhindern.

1.2 Vitamin D – Zentraler Wirkstoff im menschlichen Organismus

In den folgenden Kapiteln werden der Bildungsweg und mögliche Quellen des Vitamin D veranschaulicht und Folgen einer Mangelversorgung erläutert. Im Zentrum der Betrachtung liegt die Rolle des Vitamin D in der inflammatorischen Reaktion. Weiterhin erfolgt eine Darstellung des derzeitigen Forschungsstands für den klinischen Gebrauch des Vitamin D-Stoffwechsels sowie eine Erörterung des Nutzens und der Sinnhaftigkeit einer Supplementation.

1.2.1 Bildung und natürliche Quellen

Der Ursprung des Bildungsweges ist 7-Dehydrocholesterol, welches sowohl die Vorstufe vom späteren aktiven Vitamin D-Metabolit, als auch von Cholesterin darstellt. Aus diesem Zusammenhang heraus werden Calciferole der Stoffklasse der Steroide zugeordnet. [44]

Durch die Einwirkung von UV-Licht kann das Provitamin 7-Dehydrocholesterol in den Hautzellen zunächst zu Prävitamin D₃ und dann durch spontane Isomerisierung weiter zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt werden. [38] Über die Blutbahn gelangt das Cholecalciferol in die Leber, in der es durch das Enzym 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol), auch 25-Hydroxyvitamin-D₃ (25-OHD₃) bezeichnet, hydroxyliert wird. [21] Diese Zwischenform auf dem Bildungsweg macht den Hauptanteil des im Blut zirkulierenden Vitamin D aus. [36] In einem weiteren Schritt wird das 25-Hydroxycholecalciferol in der Niere durch das Enzym 1 α -Hydroxylase ein weiteres Mal hydroxyliert, wobei 1-25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), als abschließend aktiver Metabolit entsteht. [21]

Der menschliche Körper kann auf diesem Wege über 50 Prozent des für ihn notwendigen Vitamin D selbst produzieren. [44] Der körpereigene Bildungsweg stellt daher die natürliche Hauptquelle dar. Aus diesem Zusammenhang ergibt sich, dass die Zuordnung zu Hormonen, als definitionsgemäß vom Organismus selbst gebildeter Signalstoff, möglich ist. [9] Andererseits ist eine ausreichende Deckung des Vitaminbedarfs allein über den körpereigenen Bildungsweg, aufgrund verschiedener Faktoren (siehe Kapitel 1.2.4), häufig nur schwer zu gewährleisten. Eine Supplementation über die tägliche Nahrung oder zusätzliche künstliche Präparate ist damit unter bestimmten Umständen sinnvoll und erforderlich. Als essentieller

Nahrungsbestandteil und aufgrund seiner notwendigen Anwesenheit bei einer Vielzahl von physiologischen Vorgängen im Körper erfüllt Vitamin D ebenfalls die Definition der Vitamine. [16]

In der Natur kommt neben dem bekannten Cholecalciferol (Vitamin D3) auch das vorwiegend in pflanzlichen Quellen zu findende Ergocalciferol (Vitamin D2) vor. Letzteres wird analog zu Cholecalciferol vom Körper über den Darm aufgenommen und bis zur Bildung des aktiven Metaboliten 1-25-Dihydroxyergocalciferol weiter verstoffwechselt. Verschiedene Speisepilze stellen für die Grundsubstanz Ergocalciferol eine Quelle dar. [40]

Milešević et. al. (2018) trugen in ihrem Review Datensätze für den Vitamin D3-Anteil verschiedener Lebensmittel in Europa und den USA zusammen. Demnach haben in Europa vor allem ölige Fischarten, wie Lachs und Makrelen, den im Schnitt höchsten Vitamin D3-Anteil pro Gramm. Milch, Eier und verschiedene Fleischsorten enthalten ebenfalls das Vitamin, allerdings in einer wesentlich geringeren Konzentration. [34]

1.2.2 Signalweg und Wirkungsweise

Im Blut werden sowohl der aktive Metabolit von Ergocalciferol, als auch von Cholecalciferol an das vitamin d binding protein (DBP) gekoppelt und transportiert. Erreicht dieser Komplex das entsprechende Zielorgan, erfolgt die Bindung an den zellulären Vitamin D-Rezeptor (VDR), welcher als nukleärer Rezeptor die Transkription einer Reihe von Genen beeinflusst. [21]

Die Vielfältigkeit der Wirkung von Vitamin D kann dadurch erklärt werden, dass eben dieser Rezeptor in einer Vielzahl von Körperzellen in unterschiedlichen Geweben vorhanden ist. Nachgewiesen wurde er in Bronchialepithelien, Prostata-Drüsenepithel, Mamma-Drüsenepithel, Keratinozyten und Zellen des Immunsystems. Die höchste Rezeptorkonzentration konnte in Geweben festgestellt werden, die maßgeblich an der Steuerung des Calcium- und Phosphat-Haushalts beteiligt sind: Darmepithel (Dünndarm und Dickdarm), Inselzellen des Pankreas, Nebenschilddrüsenepithel, Nierenepithelien und Knochengewebe. [52]

Mit diesem Wissen lässt sich die Hauptfunktion des Vitamin D, als Teil des Regulationsmechanismus für die Calciumhomöostase, ableiten. Es erhöht die Resorption von Calcium im Darm und dessen Reabsorption in der Niere. Zusätzlich führt es durch Steigerung der Synthese und Osteoblasten-induzierten Aktivität der Osteoklasten zu einem verstärkten Knochenabbau mit daraus resultierender Mobilisation von Calcium. Neben diesem Effekt führt Vitamin D gleichzeitig, über die Stimulierung der Osteoblastenaktivität, zu einem Aufbau von Knochenmatrix und zur Calcifizierung. Zusammenfassend bewirkt Vitamin D eine Erhöhung des Plasmacalciumspiegels und fördert den Umbau der Knochenmatrix. [21] Der letzte Punkt ermöglicht dem Knochen eine ständige Anpassung an sich verändernde Kraftwirkungen und Umwelteinflüsse.

Ein so weitreichender und für den gesamten Körper bedeutsamer Wirkmechanismus benötigt ein Regulationssystem. Die Kontrolle der Bildung des aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol durch das Enzym 1α -Hydroxylase ist dabei entscheidend. Die Expression des Enzyms im proximalen Tubulus der Niere wird vor allem durch cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) induziert, während sie durch das Vorhandensein von Calcium, Phosphat und das Reaktionsprodukt selbst, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol, gehemmt wird. Somit findet bei ausreichend vorhandenen genannten Faktoren eine negative Rückkopplung mit anschließender verringerter Bildung aktiver Metabolite statt. Das Parathormon wird bei niedrigem Calcium-Blutspiegel aus den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet und sorgt über eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Spiegel für eine vermehrte Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Als Gegenspieler wirkt das bei hohem Calciumspiegel aus den C-Zellen der Schilddrüse ausgeschüttete Calcitonin, welches zum einen die Calciumfreisetzung aus dem Knochen hemmt und andererseits die Ausscheidung von Calcium und Phosphat in der Niere steigert. [21]

1.2.3 Bedeutung in der inflammatorischen Reaktion

Im Kapitel 1.1 wurde bereits angedeutet, dass das Immunsystem ebenfalls eines der Zielsysteme des Vitamin D-Stoffwechsels ist. Hierbei wird angenommen, dass Vitamin D auf die zelluläre Immunantwort durch Modulierung der Aktivität von CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems wirkt. [13] Durch eine Blockade des nuclear factor kappa-light-chain-

enhancer of activated b-cells (NF- κ B) wird die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL) -6, -8 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) vermindert und andererseits die Freigabe antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-4, -5 und -10, erhöht. [12, 13, 51] Weiterhin senkt Vitamin D die Zytokin-vermittelte Überexpression von major-histocompatibility-complex-1 (MHC-1) und damit die Suszeptibilität eines Großteils der Körperzellen gegenüber Fremdanigenen. [46] Eine Steigerung der angeborenen Immunantwort wird ebenfalls durch die induzierte Transkription von Cathelicidinen erreicht, welche vor allem bei der antimikrobiellen Abwehr eine Rolle spielen. [28] In verschiedenen Zelltypen wurden *in vitro* antiproliferative Effekte sowie eine spezifische antimikrobielle Wirkung des Vitamin D auf bestimmte Bakterien- und Pilzarten (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Candida albicans) postuliert. [17, 42, 49]

Aufgrund der in vielen Bereichen der Immunantwort bestehenden Wirkung des Calcitriol liegt die Vermutung nahe, dass dessen An- oder Abwesenheit bei verschiedenen Erkrankungen einen Einfluss auf die inflammatorische Reaktion haben könnte. Dabei ist allerdings nicht nur die Verminderung des Vitamin D-Blutspiegels und somit die Abnahme dessen antiinflammatorischer Wirkung, sondern auch VDR- und DBP-Polymorphismen bedeutsam. Ein Zusammenhang zwischen diesen genetischen Ausprägungen und der erhöhten Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungen wurde bereits nachgewiesen. So sind einzelne DBP-Polymorphismen mit einer größeren Empfindlichkeit für Asthma bronchiale oder Rheumatoide Arthritis assoziiert, während bestimmte VDR-Polymorphismen die Suszeptibilität für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) und Tuberkulose steigern. Dies zeigte sich vor allem in Studien mit asiatischen Bevölkerungsgruppen. [13]

1.2.4 Vitamin D-Defizienz

25-OHD3 beziehungsweise das pflanzliche Analogon 25-Hydroxyergocalciferol haben, wie bereits erwähnt, den höchsten Blutspiegel aller Vitamin D-Zwischenformen. [36] Holick et al. (2017) beschrieben für den momentanen Konsens einen Grenzwert von über 30 ng/ml (75 nmol/l) als suffizienten, 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/l) als insuffizienten und <20 ng/ml (<50 nmol/l) als defizienten Serumspiegel. [22]

Krankheitsbilder, die durch einen Mangel an Vitamin D bedingt sind, werden als Hypovitaminosen bezeichnet. Die im Wachstumsalter auftretende Variante Rachitis äußert sich durch schwere Mineralisierungsstörungen des Skelettsystems aufgrund eines Calciummangels, verursacht durch eine insuffiziente intestinale Calciumresorption. Im Erwachsenenalter, nach Abschluss des Knochenwachstums, wird dieses Krankheitsbild Osteomalazie genannt. Hierbei liegt die Ursache allerdings direkt bei einer insuffizienten Vitamin D-Resorption. [21]

Ein verminderter 25-OHD3-Blutspiegel ist keinesfalls nur ein Problem spezieller Bevölkerungsgruppen, sondern ein in vielen Teilen der Weltbevölkerung bestehendes Defizit. [22] Speziell in Europa weisen laut der Metaanalyse von Cashman et al. (2016) etwa 13 Prozent der einbezogenen Individuen aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (n=55844) einen Wert von unter 12 ng/ml (30 nmol/l) auf. [11] Verallgemeinert wäre damit mehr als jeder 10. Europäer von einer Vitamin D-Defizienz betroffen.

Durch das Zusammentragen verschiedener Risikofaktoren ist es offensichtlich, warum die Defizienz ein allgegenwärtiger Zustand ist. Eine eingeschränkte Vitamin D-Aufnahme und -Verarbeitung innerhalb des Körpers kann unter bestimmten Bedingungen auftreten. Hierzu zählen physiologische Gegebenheiten, wie Übergewicht, Leber- und Nierenerkrankungen, verschiedene Malabsorptionssyndrome oder eine Schwangerschaft. [22] Im höheren Lebensalter verändern sich zudem der Appetit und die Essgewohnheiten, wodurch weniger Vitamin D über die Nahrung aufgenommen wird. Zusätzlich kommen eine verringerte physische Mobilität und eine meist damit einhergehende, geringere Sonnenexpositionsdauer hinzu. [4] Auch ein dunkler Hauttyp erhöht das Risiko für eine Vitamin D-Defizienz, da in diesem Fall das in größeren Mengen vorhandene Melanin in der Epidermis das Durchdringen des UV-Lichts in die Haut einschränkt und somit die initiale Bildung von Prävitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterol vermindert. [22] Andererseits kann die genannte Reaktion auch durch eine Abwesenheit von UV-Licht verringert sein. Dabei ist sowohl die eingeschränkte Exposition dem UV-Licht gegenüber, zum Beispiel durch vorwiegenden Aufenthalt in Innenräumen oder dicke Kleidung, als auch die allgemein verminderte UV-Strahlung in Wintermonaten beziehungsweise zu bestimmten Tageszeiten entscheidend. [22]

1.2.5 Nutzen und Sinnhaftigkeit einer Vitamin D-Supplementation

Assoziationen eines niedrigen Vitamin D-Blutspiegels und verschiedenen Krankheitsbildern wurden bereits genannt (siehe Kapitel 1.1). Darauf aufbauend wurden in den letzten Jahren viele randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, um valide Aussagen über die Sinnhaftigkeit einer Supplementation in diesen Fällen treffen zu können.

Autier et al. (2017) fassten in ihrem Review Metaanalysen und randomisierte Studien zusammen, welche den Effekt einer Vitamin D-Supplementation auf nicht-muskuloskelettale Erkrankungen erforschten. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Supplementation keinen signifikanten Effekt auf das Behandlungsergebnis nach kardiovaskulären Erkrankungen, die allgemeine Auftretenshäufigkeit von Krebs-Erkrankungen oder auf Labormarker für Adipositas und den Glucosemetabolismus hat. Dem gegenüber stehen Analysen, welche einen positiven Einfluss auf akute Infektionen der oberen Atemwege und exazerbierte Asthma-Episoden nachweisen. Hinzu kommt, dass eine Therapie mit moderaten Dosen Vitamin D bei Erwachsenen im mittleren und höheren Lebensalter die Gesamtmortalität gering aber signifikant senkt und damit die Lebenserwartung in dieser Gruppe erhöht. [5]

In Bezug auf die „muskuloskelettale Gesundheit“ [8] zeigten Bolland et al. (2018), dass eine Vitamin D-Supplementation keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Frakturen, Stürzen oder die Knochendichte hat. Die Autoren forderten, mit dem Wissen dieser neuen Erkenntnisse, eine Überarbeitung der klinischen Leitlinien. [8] Die Prophylaxe und Therapie der Rachitis sowie die Behandlung der Osteomalazie und der bei chronischer Niereninsuffizienz auftretenden renalen Osteopathie bleiben jedoch weiterhin sichere Indikationen zur Gabe von Vitamin D-Präparaten. [27]

Wie bereits beschrieben, ist eine antiinflammatorische und antiproliferative Wirkung des Vitamin D bekannt (siehe Kapitel 1.2.3). Ein Großteil der Erkrankungen, welche Haupttodesursachen in Deutschland darstellen, können mit einer Entzündungsreaktion im Körper assoziiert werden. Zum einen ist die Inflammation als Hauptmerkmal von Krebs-Erkrankungen beschrieben. [14] Weiterhin erhöht eine Entzündung als Teil des Entstehungsmechanismus der Arteriosklerose das Risiko für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. [18]

Die modulierende Wirkung des Vitamin D auf das Immunsystem und inflammatorische Prozesse könnte sich dort positiv auf den Allgemeinzustand auswirken und die Senkung der Gesamtmortalität erklären, ohne direkten Einfluss auf das Behandlungsergebnis der Erkrankung selbst zu haben. Gleiches könnte auch für PPIs gelten, welche trotz lokalem Entzündungsherd eine Reaktion im gesamten Organismus auslösen können. Sichtbar wird dies durch eine Erhöhung von globalen Entzündungsparametern im Blut wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder dem C-reaktiven Protein. [50]

Neben den *in vitro* dokumentierten Effekten von Vitamin D auf die inflammatorische Reaktion (siehe Kapitel 1.2.3) konnten Hegde et al. (2017) mit ihrem Maus-Modell einer PPI auch *in vivo* Effekte einer präoperativen Supplementation beobachten. Die Autoren konnten zeigen, dass eine 25-OHD3-Defizienz im Rahmen einer PPI die Bakterienlast und die Infiltration von Neutrophilen erhöht und dass eine präoperative Supplementation diesen Effekt aufheben kann. [20] Auch wenn dieses Modell nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar ist, sind diese Ergebnisse richtungsweisend für weitere Forschungsvorhaben.

Den genannten positiven Effekten einer Supplementation stehen potenzielle Nebenwirkungen gegenüber, welche vorwiegend als Folge einer Überdosierung in Abhängigkeit von Dosishöhe und Behandlungsdauer entstehen. [22] Eine solche Vitamin D-Intoxikation im Sinne einer Fehleinnahme tritt selten auf und manifestiert sich klinisch häufig in Form von Symptomen der herbeigeführten Hyperkalzämie. [3]

Die bisherigen Forschungsergebnisse können noch keine eindeutigen Aussagen treffen, ob PPIs durch eine Vitamin D-Supplementierung in ihrem Verlauf positiv beeinflusst werden können. Daher sollte eine solche therapeutische Maßnahme nur unter Beachtung der leitliniengerechten Indikationsstellung und Abwägung der patientenbezogenen Vor- und Nachteile erwogen werden.

1.3 Periprothetische Infektionen am Hüft- und Kniegelenk

In den folgenden Kapiteln wird auf die PPI als bedeutsame Komplikation in der Endoprothetik eingegangen und deren Ätiologie, derzeitige Klassifikationen und Behandlungsstrategien veranschaulicht.

1.3.1 Bedeutung

Trotz des hohen Hygienestandards in den deutschen Kliniken und sich ständig verbessernden Operationstechniken stellen Infektionen, mit Bezug auf künstliche Gelenke, für das medizinische Personal und das Gesundheitssystem als Ganzes eine komplizierte Situation dar. Jährlich steigende Operationszahlen für den totalen Knie- und Hüftersatz gehen mit einer ebenfalls steigenden Gesamtzahl an Komplikationen, wie Infektionen, einher. [19] Die Inzidenz für intraoperative Infektionen liegt laut einem Review von Zimmerli et al. (2004) für den Hüftersatz bei unter einem Prozent und für den Knieersatz etwas höher, bei unter zwei Prozent. [54] Die Bedeutung wird weiterhin durch eine nationale Studie in den USA von Kamath et al. (2015) verdeutlicht. Demnach stellen Infektionen bei K-TEPs die häufigste und bei H-TEPs zumindest die dritthäufigste aller Ursachen für Revisionsoperationen dar. [23] Auch Koh et al. (2017) konnten dies in ihrer Studie, unter der Analyse von über 11.000 K-TEPs, nachweisen. [29]

Eine längere Liegedauer, eine eventuelle Isolationspflichtigkeit aufgrund multiresistenter Erreger oder die Notwendigkeit mehrerer Revisionsoperationen pro Krankenhausaufenthalt sind hinzukommende finanzielle Faktoren, die die Fallkosten für endoprothetische Operationen in Bereiche erhöhen, welche über die vermeintlich kostendeckenden Pauschalen für diagnosebezogene Fallgruppen (DRG) hinausgehen. [37]

1.3.2 Ätiologie

Es ist bekannt, dass der Infektionsmechanismus im Allgemeinen und auch bei periprothetischen Infektionen im Speziellen über mehrere Wege erfolgen kann. Auf der einen Seite können Bakterien hämatogen durch einen bereits bestehenden Infektionsherd im Körper verteilt werden, andererseits kann auch eine direkte Übertragung über eine Wunde zur bakteriellen Ansiedlung führen. [25]

Für die Entstehung von PPIs ist ein zugrundeliegender Mechanismus entscheidend: die Bildung eines Biofilms. Dieser kann als eine multizelluläre, mehrdimensionale Struktur auf verschiedenen Oberflächen, welche durch Adhärenz von Mikroorganismen mit anschließender Kolonie- und Glykokalyxbildung entsteht, beschrieben werden. [25] Dabei stellen Staphylokokken-Spezies, vor allem koagulase-negative Staphylokokken, wie *Staphylococcus epidermidis*, aber auch koagulase-positive, wie *Staphylococcus aureus*, beide auch als multiresistente Varianten, den Großteil der verursachenden Keime in Europa dar. [2]

Die Bildung des Biofilms speziell unter Staphylokokken-Spezies läuft in mehreren und sich teilweise überschneidenden Stufen ab. Zunächst bleiben einzelne Zellen einerseits durch elektrostatische und hydrophobe Interaktionen und andererseits durch Expression von unspezifischen, teilweise aber auch oberflächenspezifischen Bindungsmolekülen auf der Zelloberfläche, an der Endoprothese haften. Aufgrund dessen ist die verstärkte Ausbildung von Biofilmen auf bestimmten Materialien zu erklären, für welche eben diese spezifischen Bindungsstrukturen auf der Zelloberfläche bestimmter Keime vorhanden sind. [35] Der zuletzt genannte Mechanismus ist vor allem bei *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen, während er bei *Staphylococcus aureus* eine untergeordnete Rolle spielt. [54]

Im Anschluss findet die Vermehrung am Ort und die Verstärkung des Zellverbandes durch Ausschüttung von Zell-Zell-Adhärenz-Faktoren statt. Hat sich der Biofilm in diesem Stadium verfestigt, erfolgt eine erste frühe Zell-Freigabe und Umstrukturierung. Aus den einzelnen Zellverbänden entstehen Mikrokolonien, welche eine größere Gesamtoberfläche haben und so einen besseren Nährstoffaustausch und Abtransport von metabolischen Endprodukten ermöglichen. Im letzten Stadium der Differenzierung des Biofilms kommt es zur Bildung und Ausschüttung von Molekülen, welche die Oberflächenstruktur und Zelladhärenz auflockern, einzelne Zellen und kleine Zellverbände freigeben und die Weiterleitung der Zellen im Gewebe und Blut gewährleisten. [35] Weiterhin wird die metabolische Aktivität heruntergefahren und es findet eine deutlich langsamere Zellteilung statt. In diesem Zustand sind die Bakterien gegen die Angriffe der körpereigenen Immunabwehr weitestgehend abgesichert. [45] Für eine ausführliche Erläuterung der Bildung des Biofilms von Staphylokokken-Spezies wird das Review von Moormeier et al. (2017) empfohlen.

Mehrere Studien konnten Risikofaktoren feststellen, unter deren Anwesenheit die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PPI erhöht ist [30, 43]:

- American Society of Anaesthesiologists Score (ASA-Score) > 2
- body mass index (BMI) > 40 kg/m²
- männliches Geschlecht
- Alter
- Diabetes mellitus
- Rheumatoide Arthritis
- Infektionen des Urogenitaltrakts
- K-TEP
- verlängerte Operationsdauer
- Alkoholabusus

Die Nutzung von Wunddrainagen im Anschluss an die Operation vermindert die Ausprägung eines Hämatoms, welches wiederum als Grundlage für Infektionen dienen kann und wirkt dadurch protektiv. Andererseits bilden die Drainageschläuche eine Oberfläche für Keime, an der diese aszendieren und bis tief in die Wunde vordringen können. Daher kann die Drainagenutzung trotzdem als operationsbezogener Risikofaktor gewertet werden. [30]

Neben den bereits genannten Umständen ist auch der Ernährungsstatus in der Entwicklung von PPIs bedeutsam. Insbesondere eine Hypoalbuminämie konnte als unabhängiger Risikofaktor für Komplikationen nach Totalendoprothesenoperationen nachgewiesen werden. [6] Weiterhin stellen Gelenkinfektionen bei Patienten mit niedrigem Albuminspiegel eine häufigere Indikation für Revisionsoperationen dar. [7] Mögliche Ursachen für diesen Zusammenhang sind die verschlechterte Wundheilung und die Funktionseinschränkung des Immunsystems unter malnutritiven Zuständen. [6]

1.3.3 Klassifikation und Einteilung

Um eine situationsgerechte Behandlung von PPIs zu gewährleisten, ist es notwendig, eine sinnvolle Einteilung des Krankheitsbildes vorzunehmen. Die nachfolgenden Klassifikationen richten sich dabei neben den möglichen Erregern vor allem nach dem Parameter Zeit. Der Grund dafür liegt in den unterschiedlichen zeitlichen Entwicklungsstufen des Biofilms. [45]

	Zeitpunkt nach der Operation		
	0–2 Monate	3–24 Monate	jederzeit
Art der Infektion	Frühinfektion	verzögerte (low-grade) Infektion	Spätinfektion
Infektionsweg	perioperativ	perioperativ	Hämatogen (Fokus meist Lunge, Haut, Harnwege, dental) oder kontinuierlich übergreifend
klinische Symptome	lokale Rötung, Überwärmung, Fieber, Schmerzen, Wunddehiszenz, Sekretion	persistierende oder neu aufgetretene Schmerzen, Lockerung, Fistelbildung	akut oder subakut
häufigste Erreger	Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterokokken	Koagulase-negative Staphylokokken, Propionibacterium acnes	Staphylococcus aureus, Escherischia coli, Streptokokken

Abbildung 1 Einteilung von periprotetischen Infektionen anhand des Zeitpunkts des Auftretens nach der Operation. Aus: Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N (2017) Periprosthetic Infection in Joint Replacement. Deutsches Ärzteblatt 114(20):347–353. doi:10.3238/arztebl.2017.0347 [41]

Eine mögliche Untergliederung bezieht sich auf den Zeitpunkt des Auftretens nach der Operation (siehe Abbildung 1). Infektionen, welche innerhalb der ersten zwei Monate postoperativ auftreten, werden als Frühinfektion und ab dem dritten Monat als verzögerte Infektion bezeichnet. Diese zeitliche Einteilung ist wichtig, um den Pathomechanismus der Infektion zu verstehen und eine gezielte Therapie sicherzustellen. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten kommen demnach bestimmte Infektionswege und folglich unterschiedliche Erreger infrage. [41]

Jedoch hat sich im klinischen Alltag die Einteilung in akute und chronische PPI etabliert, da anhand dieser das allgemeine therapeutische Vorgehen besser angepasst werden kann (siehe Abbildung 2). Akute Infektionen bestehen dann, wenn die Symptombdauer weniger als drei Wochen bei hämatogenen Infektionen, beziehungsweise das Auftreten der Symptome weniger als vier Wochen nach operativem Eingriff, beschrieben wird. [45]

	Akut	Chronisch
Pathogenese		
- Perioperativ	früh postoperativ (< 4 Wochen nach Operation)	Verzögert, „low-grade“ Infektion (> 4 Wochen nach Operation)
- Hämatogen oder per continuitatem	< 3 Wochen Symptombdauer	> 3 Wochen Symptombdauer
Biofilm	Unreif	Reif
Klinik	Akute Schmerzen, Fieber, Rötung, Wundsekretion, Schwellung	Chronische Schmerzen, Früh-Lockerung der Prothese, Fistel
Erreger	Hoch-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien (z. B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Niedrig-virulent: koagulase-negative Staphylokokken (z. B. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), Anaerobier (z. B. <i>Propionibacterium acnes</i>)
Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese (jedoch immer Wechsel der beweglichen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

Abbildung 2 Einteilung der periprothetischen Infektion in akuten und chronischen Verlauf. Aus: Renz N, Perka C, Trampuz A (2016) Management periprothetischer Infektionen des Kniegelenks. Orthopäde 45(1):65–71. doi:10.1007/s00132-015-3217-6 [45]

Liegt dies vor, kann davon ausgegangen werden, dass die Biofilmdifferenzierung noch nicht abgeschlossen und demzufolge sogar eine Eradizierung unter Prothesenerhalt möglich ist. Trotz der Tatsache, dass bei chronischen Infektionen hauptsächlich niedrig-virulente Erreger nachweisbar sind, ist ein vollständiger, mehrzeitiger Prothesenwechsel notwendig, da eine Entfernung des reifen Biofilms durch ein oberflächliches Débridement kaum möglich ist. [45]

1.3.4 Behandlungsstrategien

Die Komplexität der Entstehung sowie die Problematik immer resistenter werdender Erregerstämme erfordern eine optimierte Therapie, welche die Patienten einerseits so wenig wie möglich einschränkt, andererseits aber auch eine vollständige Heilung herbeiführen kann. Daher ist ein leitliniengerechtes Vorgehen sinnvoll. Im Folgenden werden die bis zu diesem Zeitpunkt aktuellen therapeutischen Möglichkeiten und deren Variationen aufgezeigt.

Grundsätzlich sollte zu Beginn der Behandlung entschieden werden, ob der Erhalt der Endoprothese eine Option darstellt. Die Beibehaltung ist dann möglich, wenn eine akute Infektion mit gut antibiotisch behandelbarem Erreger vorliegt und die bestehende Prothese nachweislich keine Lockerung aufzeigt. Weiterhin muss das umgebende Weichgewebe in gutem Zustand sein. Es wird dann ein komplettes, wenn nötig auch mehrmaliges chirurgisches Débridement mit Entfernung aller sicht-

baren Schädigungen durchgeführt und danach eine meist mehrwöchige, auf Grundlage eines Antibiotogramms zusammengestellte Antibiotikatherapie mit knochen-gängigen und in Biofilmen wirksamen Medikamenten angeschlossen. [41]

Eine vollständige Entfernung des endoprothetischen Materials ist notwendig, wenn die Infektion laut Klassifikation chronisch und damit der Biofilm komplett differenziert, das Implantat locker ist oder der Immunstatus des Patienten einen Prothesenerhalt nicht zulässt. [48] Dabei kann während einer einzigen Operation die Endoprothese entfernt, ein komplettes chirurgisches Débridement und eine gezielte Weichteilentfernung sowie der Einbau einer neuen Prothese erfolgen. [41] Dies wird als einzeitiges Vorgehen bezeichnet und ist vor allem dann sinnvoll, wenn das umliegende Weichteilgewebe in gutem Zustand ist, der Patient wenige Komorbiditäten aufweist und die vorhandenen Erreger antibiotisch gut zu behandeln sind. Speziell bei H-TEPs können damit hohe Erfolgsraten erzielt werden. [54]

Ist die genannte Methode aufgrund des Erregerspektrums oder der Patientenbedingungen nicht möglich, sollte zweizeitig vorgegangen werden. [54] Dabei wird im ersten Schritt ein chirurgisches Débridement des Gelenks mit Entfernung des endoprothetischen Materials durchgeführt und danach in Abhängigkeit vom Keimspektrum ein aus antibiotikabeschichtetem Material bestehender Platzhalter (Spacer) eingesetzt. Das nun folgende operationsfreie Intervall richtet sich in seiner Dauer ebenfalls nach den nachgewiesenen Erregern und liegt zwischen 2-3 Wochen (kurzes Intervall) oder 6-8 Wochen (verzögertes Intervall). [41] Im Anschluss an die Prothesenentfernung, im operationsfreien Intervall, wird auch in diesem Fall eine Antibiotogramm-kontrollierte Antibiotikatherapie zunächst intravenös, dann oral für insgesamt 3 Monate bei H-TEPs und 6 Monate bei K-TEPs durchgeführt. [54] Der zweite Schritt beinhaltet dann den Einbau einer neuen Endoprothese.

1.4 Rationale der Publikation und Zielsetzung der Arbeit

Die bisherigen Kapitel veranschaulichen, welche Bedeutung dem Vitamin D-Stoffwechsel in vielen klinischen Bereichen zugerechnet wird. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PPIs für Patienten und Behandelnde gleichermaßen eine Herausforderung darstellen und es notwendig ist, die pathologischen Zusammenhänge besser zu erforschen und die bisher schon fortschrittliche Therapie weiter zu optimieren.

Die Verbindung eines erniedrigten Vitamin D-Spiegels mit Infektionserkrankungen konnte bereits bei Tuberkulose, akuten Atemwegsinfektionen und dem HIV-Progress nachgewiesen werden. [1] Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren lediglich die zwei in den folgenden Absätzen beschriebenen Studien, welche den Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Stoffwechsel und PPIs, also Infektionen an endoprothetischem Material, untersuchten. Dabei sind zum Teil widersprüchliche Ergebnisse aufgetreten.

In der Studie von Maier et al. (2014) wurde erstmals eben genannter Zusammenhang erörtert. Die Autoren konnten bei 64 Prozent der einbezogenen Patienten mit Totalendoprothesen an Knie, Hüfte oder Schulter einen erniedrigten 25-OHD-Blutspiegel messen. Dabei war dieser speziell bei den Untersuchten mit PPI, im Vergleich zu Patienten mit primärer endoprothetischer Versorgung oder aseptischer Lockerung, signifikant niedriger. [33]

Gegensätzlich zu diesen Ergebnissen konnte die Studie von Signori et al. (2015) postulieren, dass deren Gruppe von Patienten mit osteoartikulären Infektionen einen signifikant höheren 25-OHD-Blutspiegel aufwies als Patienten ohne Infektion. Weiterhin hatten Patienten mit PPI einen signifikant höheren 25-OHD-Blutspiegel, als solche mit aseptischer Lockerung. Die Autoren führten diese Unterschiede zur vorausgehenden Studie von Maier et. al. (2014) darauf zurück, dass bei ihrer Untersuchung ausschließlich Patienten mit per Definition bestehender Spätinfektion (>12 Monate) einbezogen wurden, während bei der Vergleichsstudie auch Patienten mit früher und verzögerter Infektion eingeschlossen wurden. [47]

Alle Studien haben sich dabei vorwiegend auf die Bestimmung des 25-OHD-Blutspiegels begrenzt. Weiterhin lässt sich, wie bereits in dieser Publikation beschrieben, vermuten, dass die bestehenden Unterschiede unter anderem auch auf

differente geografische Standorte sowie die uneinheitliche Patientenauswahl ohne konkrete Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen sind.

Die publizierte Studie wurde demnach konzipiert, um die bisher uneinheitlichen Forschungsergebnisse zu hinterfragen und durch größere Fallzahlen, klar definierte Patientenkollektive und zusätzlichen Laborparameter der Ernährung und des Vitamin D-Stoffwechsels aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. [53]

Darauf aufbauend ist das Ziel dieser Arbeit die Beantwortung der Frage, ob Patienten mit PPIs am Hüft- und/oder Kniegelenk Veränderungen im Vitamin D-Stoffwechsel zeigen und ob es diesbezüglich Unterschiede zu Patienten mit Revisionsoperation aufgrund aseptischer Lockerung oder primärer Endoprothesen-Implantation gibt. Die untersuchten Parameter der publizierten Studie liefern die für das Ziel der Arbeit notwendigen Fakten und sollen veranschaulichen, welche Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Vitamin D-Stoffwechsel und periprothetischen Infektionen bestehen.

2 Publikation

Clinical Interventions in Aging 13: 1429–1435

DOI 10.2147/CIA.S171307

Online publiziert: 2018

© 2018 Zajonz et al.

Publiziert und lizenziert durch Dove Medical Press Limited

The significance of the vitamin D metabolism in the development of periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair analysis of 240 patients

Dirk Zajonz^{1,2,*}, Florian Prager^{1,*}, Melanie Edel^{1,2}, Robert Möbius^{1,2},
Alexandros Daikos¹, Johannes KM Fakler¹, Christoph Josten^{1,2}, Jürgen Kratzsch³,
Andreas Roth^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie,
Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² ZESBO – Zentrum zur Erforschung der Stütz- und Bewegungsorgane, Leipzig,
Deutschland

³ Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik,
Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

* geteilte Erstautoren

The significance of the vitamin D metabolism in the development of periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair analysis of 240 patients

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging

Dirk Zajonz^{1,2,*}
Florian Prager^{1,*}
Melanie Edel^{1,2}
Robert Möbius^{1,2}
Alexandros Daikos¹
Johannes KM Fakler¹
Christoph Josten^{1,2}
Jürgen Kratzsch³
Andreas Roth^{1,2}

¹Department of Orthopaedics, Trauma and Plastic Surgery, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; ²ZESBO – Zentrum zur Erforschung der Stütz- und Bewegungsorgane, Leipzig, Germany; ³Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University of Leipzig, Leipzig, Germany

*These authors contributed equally to this work

Background: The importance of the vitamin D homeostasis in infections is already known. However, its significance in periprosthetic infections (PPIs) after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty is largely unexplored. The aim of the study is to precisely analyze the vitamin D balance in patients with PPIs after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. Here, cases with primary endoprosthesis implants and aseptic loosening are used as comparison groups.

Materials and methods: In this prospective matched-pair analysis, patients with PPI at the hip and knee joints were included in the study group (SG). The control groups (CGs) consisted of patients with primary implants (CG I) and who underwent replacement surgery due to aseptic loosening (CG II). In addition to 25 OH vitamin D3 and calcium, bone mineral and protein parameters were determined. An osteoporosis-specific questionnaire was collected.

Results: There are no significant differences in the 25 OH-vitamin D levels between the SG (17.9±8.9) and both CGs (CG I: 16.8±6.90; CG II: 19.7±7.90). However, compared with the SG, significantly higher levels of calcium (Ca) and bone-specific alkaline phosphatase were found in both CGs in comparison with the SG. Significantly lower values concerning the protein balance in PPI were conspicuous. Acute PPI showed a significant reduction in 25 OH vitamin D3 compared with chronic infections (8.3±5.98 vs 21.6±8.40, $P=0.002$). Calcium and protein balance were also significantly reduced in acute PPIs.

Conclusion: Acute PPIs of the hip and knee joints show a significantly reduced calcium and 25 OH vitamin D3 levels as well as lowered proteins (albumin and total protein) compared with chronic infections as well as primary endoprostheses and aseptic replacement operations. Substitution of vitamin D3 and calcium with simultaneous adaptation of the protein balance is recommended in all PPIs, especially in the acute PPI.

Keywords: periprosthetic infection, protein deficiency, THA, TKA, vitamin D deficiency

Introduction

The importance of the vitamin D balance in infections is already known and scientifically proven. Vitamin D activates T lymphocytes and stimulates them to divide by means of an upregulation of antimicrobial peptides LL-37 and beta-defensins 2.¹ Furthermore, vitamin D receptor polymorphism have essential immunomodulatory effects relating to infections.² Especially in pathogens such as the influenza A virus, *Mycobacterium tuberculosis* and the HIV type 1, a strong interaction with vitamin D is described.³ The importance of vitamin D insufficiency in patients with severe sepsis is also known. Hence, in this study, patients with massive vitamin D deficiency showed a

Correspondence: Dirk Zajonz
Department of Orthopaedics, Trauma and Plastic Surgery, University Hospital Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany
Tel +49 341 972 3200
Email dirk.zajonz@medizin.uni-leipzig.de

significantly higher mortality rate.⁴ Tiwari et al proved with his investigation that a strong vitamin D deficiency is associated with increased cytokine concentrations in diabetics, which had a negative impact especially on those with a foot infection.⁵ However, despite these works, the role of vitamin D in periprosthetic infections (PPIs) is largely unexplored. In this context, Maier et al compared the vitamin D level in patients with PPI at the hip and knee joints with patients with aseptic loosening in these joints. Here, this working group found a significantly lower vitamin D level in patients with PPI compared with patients with aseptic loosening.⁶ In contrast to this work, Signori et al describe a significantly higher vitamin D level in patients with PPI compared with patients with aseptic loosening.⁷ It is assumed that different sunlight exposures of patients in Italy and Germany as well as various selections of patient groups without strict exclusion or inclusion criteria are the reasons for these differences.^{6,7} However, a clear declaration is not evident from the two publications. It is also striking that none of these studies consider the importance of the nutritional status, particularly the protein

balance. It is known that 99% of the body's vitamin D exists in the protein-bound form. The vitamin D-binding protein (VDBP), which serves as the most important carrier protein for vitamin D3 and its intermediates, binds about 85%–90%, while 10%–15% are bound to albumin and other lipoproteins. Less than 1% is present as unbound component of the blood (Figure 1). In addition, the importance of the protein balance in PPIs is already known. An investigation showed that a preoperative albumin of <35 g/L is associated with a sevenfold increased risk of an infection after total endoprosthesis implantation.⁸

The aim of this prospective matched-pair analysis is to analyze the vitamin D balance in case of PPIs at the hip and knee joints. Primary endoprosthesis implantations and cases with aseptic loosening are used as comparison groups.

Materials and methods

In order to plan the study design and estimate an adequate sample size, a power analysis (G*Power, version 3.1.9.2.) was carried out in advance. Assuming a mean effect size

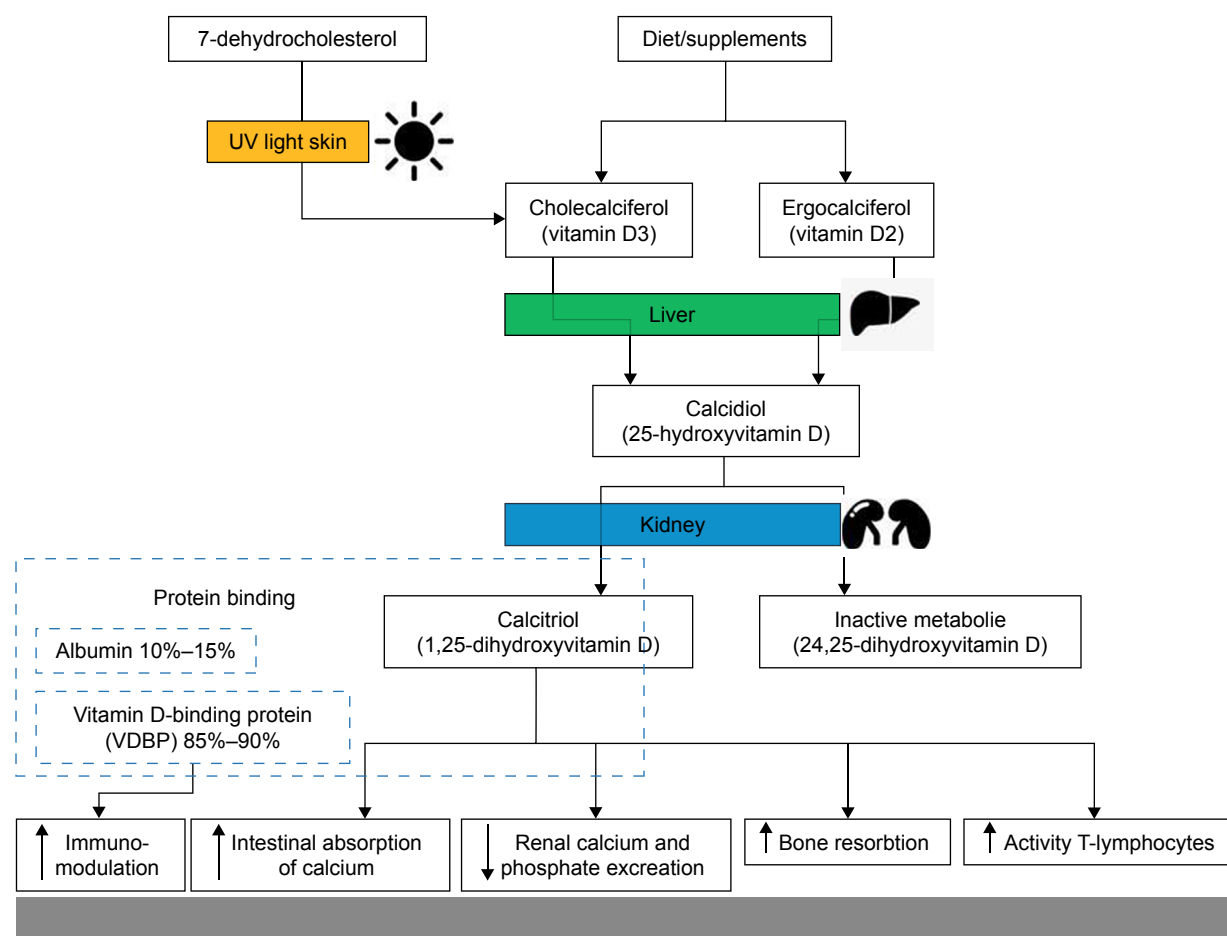


Figure 1 Schematic representation of vitamin D metabolism and its influence on infections.

($d=0.5$) and a statistical test power of 80% ($1-\beta=0.8$), a sample size of 64 patients in every group (64= study group [SG] = control group [CG]) was required for the evidence of significant differences ($\alpha=0.05$).

Furthermore, the vote of the university ethics committee was also positive (025-16-01022016). The study was conceived as a prospective monocentric single-center study (university maximum care provider in Europe). A matched-pair analysis was used. All study participants were of Caucasian descent.

The SG included patients with infections in their hip and knee joint implants, which were determined independently of this study. In addition, patients had to have written consent to participate in the study and must be at least 18 years of age. The definition of a PPI was based on the criteria of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (ICMPJI) in 2013.⁹ Here, the classification is based on major and minor criteria. Major criteria are the presence of a fistula or the detection of identical bacteria in multiple samples. Minor criteria include inflammatory parameters and puncture results. Several of these minor criteria must be available.

The CGs were patients with primary implants (CG I) and revisions due to aseptic loosening (CG II) that have been adjusted according to age, gender and localization (matched-pair analysis). Aseptic loosening is defined as radiologically determined implant loosening with appropriate clinic and by puncture excluded PPI. An exclusion from the CG was carried out in cases of not suspected joint infection during surgery.

A total of 80 patients were included in the SG between June 1, 2016, and September 29, 2017. The corresponding inclusion in the CGs extended until November 3, 2017, with identical start. The CGs were adjusted in accordance with the matched pair method according to gender, age and localization (total hip arthroplasty [THA] or total knee arthroplasty [TKA]) of the SG. The specifics of the individual patient groups are shown in Table 1.

The following parameters were determined by peripheral venous blood sampling in all patients: 25 OH vitamin D3, parathyroid hormones, bone-specific alkaline phosphatase (AP), calcium (Ca), albumin, total proteins in serum, C-reactive protein (CRP), hemoglobin, creatinine and alanine aminotransferase. The blood values were determined at the time of inpatient admission prior to surgical treatment. The vitamin D status was defined as follows: deficiency: <20 ng/mL, insufficiency: $20-29$ ng/mL and normal: $30-100$ ng/mL.¹⁰

In addition, all patients completed a bone metabolism questionnaire with questions about the existence of a known osteoporosis including possible treatments, medication (cortisone derivatives, antiepileptic drugs or other psychotropic drugs, vitamin D, bisphosphonates, etc.), osteoporotic fractures, sports activities, time spending outdoors with exposure to sunlight and eating habits.

The statistical data were evaluated in Microsoft Excel 2013 (Redmond, WA, USA) and SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Initially, the data were checked for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. The nonparametric Mann–Whitney *U* test was used to compare the metric scaled variables. For the analysis of the nominal and ordinal scaled variables, the chi-squared test or Fisher's test was used. The significance level was set to $P<0.05$.

Ethics approval

The ethics committee of the University Hospital Leipzig in Germany granted ethical approval (ref. no. 025-16-01022016). The committee is listed in the Institutional Review Board (IRB) of the Office for Human Research Protections (OHRP) IORG0001320, IRB00001750.

Consent to publish

Before the beginning of the study, all patients were informed and gave their written consent to treatment contract, the study and to the publication of their anonymized data.

Table 1 Comparison of the examination groups (SG, CG I [primary arthroplasty], CG II [aseptic revision]) with respect to the number of subjects, median age [min–max], number [absolute, %] of male subjects, THA or TKA and known osteoporosis

	SG	CG I	CG II
Number of subjects	80	80	80
Median age in years (min–max)	74 (35–92)	71 (39–87)	70 (40–85)
Number of male patients (%)	39 (48.8)	39 (48.8)	35 (43.8)
Number of THA (%)	38 (47.5)	38 (47.5)	43 (53.8)
Number of TKA (%)	42 (52.5)	42 (52.5)	37 (46.3)
Number of known osteoporosis (%)	21 (26.3)	15 (18.8)	19 (23.8)

Abbreviations: CG, control group; max, maximum; min, minimum; SG, study group; THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty.

Results

The evaluation of the laboratory tests is illustrated in Table 2. Significant differences in the CRP levels between the SG and both CGs are shown here. Significantly higher levels of calcium and bone-specific AP were also found in the CGs. However, this could not be confirmed with regard to 25 OH vitamin D3. A detailed analysis, which excludes patients who had already received antiosteoporotic therapy at the time of examination, showed no significant changes in these results. It was also noticeable that patients with PPI showed significantly lower levels of protein balance (albumin in serum, number of patients with lower levels of albumin and total protein in serum). The analysis of the questionnaires revealed significantly more patients having osteoporosis-induced fractures, manifesting a loss of size and taking osteoporosis medication corresponding to the higher number of patients with known osteoporosis. There were also

significantly lower values in the SG than in the CG in terms of time spending outdoors and moving time (activities such as shopping or housework).

A detailed analysis of the SG after exclusion of patients who have already received antiosteoporotic treatment (21/80 excluded) is shown in Table 3. This is divided into acute PPI 25.4% (15/59) and chronic infections 74.6% (44/59). There were significant differences in bone metabolism (Ca and 25 OH vitamin D3) and protein balance (albumin and protein in serum) between acute and chronic PPIs (Table 3). Moreover, significant differences between acute PPI and CG I as well as CG II could be determined.

Discussion

Many aspects of the complex vitamin D metabolism are well known and researched. Today, we know that its homeostasis depends not only on adequate nutritional intake but also on

Table 2 Comparison of the examination groups (SG, CG I [primary arthroplasty], CG II [aseptic revision]) with regard to laboratory evaluations including inflammatory, osteological and protein parameters and questionnaire evaluation

	SG	CG I	P-value (SG vs CG I)	CG II	P-value (SG vs CG II)
Laboratory test					
Hemoglobin in mmol/L (7.2–10.0)	6.3±1.30	8.7±0.72	<0.001	8.3±0.80	<0.001
Leukocytes in exp9/L (3.5–9.8)	7.80±2.50	7.25±1.25	0.293	7.10±1.61	0.969
C-reactive protein in mg/L (<5)	61.5±76.0	2.5±3.8	<0.001	6.2±11.8	<0.001
Calcium in mmol/L (2.19–2.54)	2.20±0.15	2.35±0.10	<0.001	2.37±0.10	<0.001
Patients with lowered Ca values in %	39.0%	4.0%	<0.001	6.3%	<0.001
Alkaline phosphatase in µg/L (5.7–32.9)	1.59±0.61	1.38±0.33	0.027	1.37±0.36	<0.001
25 OH vitamin D3 in ng/mL (20.0–47.9)	17.9±8.93	16.8±6.90	0.846	19.7±7.90	0.771
Patients with 25 OH vitamin D3 deficiency <20 ng/mL in %	46.0%	57.0%	0.342	47.5%	0.654
Patients with 25 OH vitamin D3 insufficiency: 20–29 ng/mL in %	37.7%	31.0%	0.492	35.0%	0.720
Patients with normal 25 OH vitamin D3 >30 ng/mL in %	16.3%	12.0%	0.765	17.5%	0.832
Parathyroid hormone in pmol/L (1.6–6.9)	3.85±2.3	4.72±2.5	0.166	4.08±1.8	0.004
Albumin in g/L (35–52)	36.0±6.1	45.0±2.6	<0.001	43.9±2.9	<0.001
Patients with lowered albumin values in %	42.0%	1.0%	<0.001	2.5%	<0.001
Serum protein in g/L (63–83)	68.2±7.2	70.1±3.7	0.116	71.6±3.8	0.004
Patients with lowered serum protein values in %	30.0%	5.0%	<0.001	2.5%	<0.001
Creatinine in µmol/L (45–84)	76.0±25.5	77.0±29.7	0.904	73.0±15.5	0.143
Alanine aminotransferase in µkat/L (0.17–0.58)	0.33±0.13	0.35±0.17	0.007	0.30±0.14	0.675
Questionnaire					
Taking osteoporosis medication in %	26.3% (21/80)	17.5% (14/80)	0.041	11.3% (9/80)	<0.001
Taking cortisone preparations in %	3.8% (3/80)	5.0% (4/80)	0.797	2.5% (2/80)	0.566
Taking psychotropic drugs in %	2.5% (2/80)	1.3% (1/80)	0.630	2.5% (2/80)	
Time spending outdoors in hours	1.0±0.89	2.0±1.30	0.007	2.0±1.25	0.03
Time in motion (shopping, housework) in hours per day	1.0±1.15	4.0±2.91	<0.001	5.0±2.43	<0.001
Sports activities in %	13.8% (11/80)	43.8% (35/80)	0.089	32.5% (26/80)	0.139
Sports activities in hours per week	3.5±2.24	3.0±2.79	0.876	3.0±1.94	0.921
Osteoporotic fractures in history in %	23.8% (19/80)	5.0% (4/80)	<0.001	12.5% (10/80)	0.004
Feeling of having lost size in %	15.0% (12/80)	40.0% (32/80)	0.014	46.3% (37/80)	<0.001

Notes: Pathological values are highlighted in italics. Statistically significant values are highlighted in bold. The values are expressed as median (±mean deviation) or as percentage (share/total). The standard values or the physiological range are given in brackets.

Abbreviations: CG, control group; max, maximum; min, minimum; SG, study group.

Table 3 Comparison of the examination groups with differentiation between acute and chronic infections according to laboratory evaluations including inflammatory, osteological and protein parameters

	Acute infection	Chronic infection	P-value
Number of subjects (excluded antiosteoporotic-treated patients)	25.4% (15/59)	74.6% (44/59)	
Hemoglobin in mmol/L (7.2–10.0)	5.3±1.53	6.5±1.34	0.015
Leukocytes in exp9/L (3.5–9.8)	11.4±4.3	7.6±1.4	<0.001
C-reactive protein in mg/L (<5)	176.3±64	27.3±54	<0.001
Calcium in mmol/L (2.19–2.54)	2.13±0.18	2.23±0.14	0.010
Patients with lowered Ca values in %	73.3% (11/15)	38.6% (17/44)	<0.001
Alkaline phosphatase in µg/L (5.7–32.9)	1.59±0.53	1.59±0.65	0.880
25 OH vitamin D3 in ng/mL (20.0–47.9)	8.3±5.98	21.6±8.40	0.002
Patients with 25 OH vitamin D3 deficiency <20 ng/mL in %	86.7% (13/15)	45.5% (20/44)	<0.001
Patients with 25 OH vitamin D3 insufficiency: 20–29 ng/mL in %	13.3% (2/15)	50% (22/44)	<0.001
Patients with normal 25 OH vitamin D3 >30 ng/mL in %	0	4.5% (2/44)	
Parathyroid hormone in pmol/L (1.6–6.9)	3.99±1.3	3.80±2.6	0.541
Albumin in g/L (35–52)	28.0±7.1	37.7±5.5	0.030
Patients with lowered albumin-values in %	80.0% (12/15)	36.4% (16/44)	<0.001
Serum protein in g/L (63–83)	59±7.12	69.3±6.32	0.040
Patients with lowered serum protein values in %	86.7% (13/15)	22.7% (10/44)	<0.001
Creatinine in µmol/L (45–84)	75±36.1	77±21.9	0.390
Alanine aminotransferase in µkat/L (0.17–0.58)	0.33±0.13	0.32±0.13	0.700
Time spending outdoors in hours	1±0.83	1±0.94	0.340

Notes: Pathological values are highlighted in italics. The values are expressed as median (±mean deviation) or as percentage (share/total). The standard values or the physiological range are given in brackets.

intact kidney and liver function as well as sufficient exposure to sunlight (Figure 1).^{11,12} Its significance in infections, especially in septic processes, is also extensively described.^{2–5,13} In vitro studies have revealed that vitamin D3 has inhibitory effects on strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and other bacteria. In the presence of vitamin D3, they were killed or a distinct inhibition of growth was induced.^{14,15} However, its importance in infections of the musculoskeletal system is insufficiently evaluated, although a widespread prevalence of vitamin D deficiency is known in orthopedic patients.^{12,16} So, there is a lack of analyses, especially according to PPIs. A paper pointing to the importance of vitamin D in PPIs was published by Traven et al in 2017. In a retrospective analysis of 126 revisions after THA, its working group ascertained that a low vitamin D level was associated with an increased risk of complications, especially periprosthetic joint infections, as the reason for a revision operation.¹⁷ Another interesting work was published by Maier et al in 2014. They found an association between an extremely low vitamin D level and periprosthetic joint infections.⁶ The authors concluded that vitamin D supplementation could be a safe and easy way to reduce the risk of PPIs.⁶ In a study from 2015 Signori et al described another thesis.⁷ Interestingly, all patients with an infection showed a higher vitamin D concentration (17.7±5.3 ng/mL) than the noninfected patients (15.1±5.6 ng/mL). In particular,

significantly higher values were observed in patients with prosthetic joint infections (18.5±6.5 ng/mL) compared with aseptic loosening (13.6±9.4 ng/mL). The authors postulate that this is due to a rather unbalanced patient collective or the higher average age of Maier's probands.⁷ The various light exposures of the two study collectives (Maier in the area around Mainz in Germany, Signori in the area around Milan in Italy) also seem conceivable.¹⁰ In our analysis, no significant differences between the vitamin D values in the CGs and the SG with PPI were found. Nevertheless, it should be noted that the majority of all patient groups showed a low vitamin D level (Table 2). In our study, it is also noticeable that patients of the SG showed a significantly worse protein status (Table 2). However, the association of hypoalbuminemia and a general protein deficiency with PPI has already been proven.^{18,19} Among other things, this relevant lack of albumin and protein means that fewer vitamin D can be bound to proteins. A closer examination of acute and chronic infections indicated that acute PPIs show a significant deficiency of vitamin D and calcium. This phenomenon confirms the data of Maier et al.⁶ This compound is also described in the studies on sepsis.⁴ Therefore, it must be assumed that no distinction between acute and chronic infections has been made in the two described studies, which in turn could explain the different results. In a retrospective analysis, the distinction between acute and chronic infections seems more important

than the distinction between PPI in general and primary implantation or replacement surgery. Unfortunately, this interesting factor could not be analyzed more precisely due to the small size of the SG. The analysis of a larger number of patients with PPI seems necessary from this point of view.

Ultimately, our results show that vitamin D deficiency is one cause of PPI. This hypothesis could be further substantiated by the determination of the VDBP level in serum.^{20,21} However, these investigations are expensive, which is why they cannot be comprehensively used. Another possibility would be a genetic examination of the gene expression of the VDBP, which provides only limited information about the absolute VDBP.²² It is known that some gene variations influence the expression and treatment of infectious diseases. Its significance regarding HIV, tuberculosis and rheumatic fever has been well studied.²³

Finally, further investigations seem to be necessary in order to understand the pathogenesis of vitamin D homeostasis in connection with PPI and to be able to deduce valid recommendations for the therapy. Nevertheless, we support the thesis that in patients with PPI, especially in acute PPI, vitamin D3 should be substituted together with Ca. However, this should be done including the protein balance, which should also be compensated by food substitution. Therefore, further randomized and placebo-controlled studies are also required. Because it is largely unclear, whether a substitution of vitamin D with or without additional compensation of the protein balance also contributes to an improvement in the outcome of patients with PPI. Although Hegde et al were able to show in vivo by means of a PPI mouse model that vitamin D3 deficiency leads to increased bacterial load as well as neutrophil infiltration and that this effect can be reversed by preoperative supplementation, valid clinical data are missing.²⁴

Conclusion

In general, all patients showed a low vitamin D level in the threshold range, independently of the group. Acute PPIs in the hip and knee joints show a significantly lower calcium and vitamin D3 levels as well as a reduced protein level (albumin and total protein) compared with primary endoprostheses and aseptic revisions as well as chronic infections. From our point of view, it is, therefore, advisable to replace vitamin D3 and calcium while simultaneously adjusting the protein balance in all PPIs, especially in the acute PPI.

Limitations

Unfortunately, due to limited financial resources, it has not yet been possible to carry out investigations relating to the VDBP

and the genetic variances. In addition, there is a lack of data on the outcome after substitution of the vitamin D balance, although the collective is too small for substantial statements. Another limitation is the difference in time between initial surgery and observed PPI. This varies considerably between 9 days and 42 months. This can significantly influence the results.

Data sharing statement

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the support of the non-profit German Arthritis Society (Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.) and its president Helmut H Huberti, MD by grant P339. We acknowledge the support of the German Research Foundation (DFG) and the University Hospital Leipzig within the program of Open Access Publishing. This study was funded by the non-profit German Arthritis Society (Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.) and the German Research Foundation (DFG) and the University Hospital Leipzig within the program of Open Access Publishing.

Author contributions

DZ analyzed and interpreted all patient data and was a major contributor in writing the manuscript. FP and AD carried out the data collection and contributed significantly to the preparation of the manuscript. ME and RM were responsible for the translation and have jointly performed the statistical analyzes. JK carried out the laboratory chemical tests. DZ, JKMF, CJ and AR were mainly responsible for the patient treatment and contributed as assistants to the preparation of the work. All authors contributed toward data analysis, drafting and revising the paper and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors read and approved the final manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200.
2. Torres C, Sánchez de la Torre M, García-Morúa C, et al. Immunophenotype of vitamin D receptor polymorphism associated to risk of HIV-1 infection and rate of disease progression. *Curr HIV Res*. 2010; 8(6):487–492.
3. Abhimanyu A, Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):314–338.

4. Trongtrakul K, Feemuchang C. Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med*. 2017; 10:415–421.
5. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK. Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr*. 2014;112(12):1938–1943.
6. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop*. 2014;38(7):1499–1504.
7. Signori V, Romanò CL, de Vecchi E, Mattina R, Drago L. May osteoarticular infections be influenced by vitamin D status? An observational study on selected patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:183.
8. Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty*. 1991;6(4):321–325.
9. Fayaz HC, Jupiter JB. The Zeitgeist of Challenging the Evidence. A Perspective on the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Arch Bone Jt Surg*. 2017;5(1):32–38.
10. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51–108.
11. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Vitamin D insufficiency in the elderly orthopaedic patient: an epidemic phenomenon. *Int Orthop*. 2015;39(4):787–792.
12. Jiménez-Garrido C, Gómez-Palomo JM, Rodríguez-Delourme I, Durán-Garrido FJ, Nuño-Álvarez E, Montañez-Heredia E. The kidney, liver, index surgery and C reactive protein score is a predictor of treatment response in acute prosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2018; 42(1):33–38.
13. van Etten E, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90(1–5):457–459.
14. Feindt E, Ströder J, Ströder J. Zur antimikrobiellen Wirkung von Vitamin D3 [The antimicrobial effect of vitamin D3]. *Klin Wochenschr*. 1977;55(10):507–508.
15. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(4):220–229.
16. Bogunovic L, Kim AD, Beamer BS, Nguyen J, Lane JM. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopaedic surgery: a single-center analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(13):2300–2304.
17. Traven SA, Chiamonti AM, Barfield WR, et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S193–S196.
18. Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473(1):175–182.
19. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Cvetanovich GL, Della Valle CJ. Is hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? A study of 4517 patients from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):963–967.
20. Mathias E, Tangpricha V, Sarnaik A, Farooqi A, Sethuraman U. Association of vitamin D with cathelicidin and vitamin D binding protein in pediatric sepsis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;10:36–38.
21. Chaykovska L, Heunisch F, von Einem G, et al. Urinary vitamin D binding protein and KIM-1 are potent new biomarkers of major adverse renal events in patients undergoing coronary angiography. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145723.
22. Daffara V, Verdoia M, Rolla R, et al. Impact of polymorphism rs7041 and rs4588 of vitamin D binding protein on the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(9):775–783.
23. Malik S, Fu L, Juras DJ, et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):1–22.
24. Hegde V, Dworsky EM, Stavarakis AI, et al. Single-dose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99(20):1737–1744.

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Dovepress

CAS, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

3 Zusammenfassung

Publikationsdissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

Die Bedeutung des Vitamin D-Haushaltes in der Entwicklung von periprotektischen Infektionen nach totaler Hüft- und Knieendoprothese

eingereicht von

Florian Lutz Prager

angefertigt an / in

Universität Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Orthopädie,
Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie

betreut von

Prof. Dr. med. Andreas Roth, PD Dr. med. habil. Dirk Zajonz

September 2019

Die Wirkungsweise und Bedeutung des Vitamin D in der inflammatorischen Reaktion konnte in einer Vielzahl von *in vitro* Studien nachgewiesen und bestätigt werden. Es sind sowohl antiproliferative, als auch antiinflammatorische Effekte beschrieben. Aufgrund dessen erstreckt sich die Forschung auf dem Gebiet des Vitamin D-Stoffwechsels auf verschiedenste Bereiche, mit dem Ziel das inflammatorische Krankheitsgeschehen besser verstehen und kontrollieren zu können. Erkrankungen, die mit einer globalen Entzündungsreaktion im Körper einhergehen, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Ereignisse, neurodegenerative Erkrankungen oder Krebs, konnten

bereits mit niedrigen Vitamin D-Blutspiegeln assoziiert werden. In Bezug auf Infektionskrankheiten wurde dies vornehmlich bei akuten Atemwegsinfektionen, Tuberkulose oder HIV aufgezeigt. Nur wenige Studien haben sich hingegen mit der Rolle des Vitamin D bei Infektionen an endoprothetischen Materialien, speziell mit periprothetischen Infektionen, auseinandergesetzt. Dabei sind eben diese häufig auftretende Komplikationen bei totalendoprothetischen Eingriffen in der Orthopädie. Sie führen zu einer Verschlechterung im Langzeitverlauf und zusätzlich notwendigen Revisionsoperationen. Die immer resistenter werdende Erregerlast und die schwer zugänglichen Biofilme machen periprothetische Infektionen zu einer therapeutischen Herausforderung.

Ungeachtet dessen gehören endoprothetische Operationen am Hüft- und Kniegelenk zu den erfolgreichsten und am häufigsten durchgeführten Eingriffen in der Orthopädie. Trotz des vorhandenen Infektionsrisikos sind die Komplikationsraten gering und der unmittelbare Zuwachs an Lebensqualität hoch. Um den Ansprüchen der älter werdenden Patienten in Bezug auf postoperative Ergebnisse und bessere körperliche Mobilität gerecht zu werden, müssen die Operationsverfahren selbst sowie die prä- und postoperative Behandlung ständig optimiert werden, um Risiken zu minimieren oder diese sogar in ihrer Entstehung präventiv zu verhindern. An diesem Punkt könnte das Vitamin D als Modulator in der Entzündungsreaktion als Option für eine additive Therapie infrage kommen. Ob die *in vitro* beschriebenen anti-inflammatorischen Effekte auch *in vivo* Bestand haben, ist derzeit jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Die Frage nach dem Nutzen und der Sinnhaftigkeit einer substitutiven Therapie mit Vitamin D-Präparaten bei verschiedenen Krankheitsentitäten ist ein derzeit unter Fachleuten stark diskutiertes Thema, bei dem die Meinungen auseinandergehen. Groß angelegte Metaanalysen zeigten, dass bei den meisten internistischen Krankheitsbildern, darunter auch bestimmte Infektionskrankheiten, bei denen eine Assoziation zu niedrigen Vitamin D-Blutspiegeln nachgewiesen wurde, eine derartige Therapie keinen signifikanten Effekt hervorbringt. Bezüglich periprothetischer Infektionen lässt die derzeitige Studienlage keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Daher ist es notwendig herauszufinden, ob in diesem Zusammenhang eine Substitution mit Vitamin D-Präparaten erfolversprechend ist. Hierfür muss jedoch zunächst

geklärt werden, welcher Kontext zwischen infektiösen Krankheitsbildern, wie in dieser Studie PPIs, und dem Vitamin D-Stoffwechsel besteht.

Derzeit existieren nur zwei Studien, die sich mit genau dieser Thematik auseinandergesetzt haben, jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse aufzeigen. Ziel dieser Arbeit ist demnach die Beantwortung der Frage, ob Patienten mit PPIs am Hüft- oder Kniegelenk, im Vergleich zu Patienten mit primärer Endoprothesen-Implantation oder mit Revisionsoperation aufgrund aseptischer Lockerung, Veränderungen im Vitamin D-Stoffwechsel aufweisen. Weiterhin soll eine Schlussfolgerung bezüglich der Supplementation von Vitamin D bei PPIs getroffen werden.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde die publizierte Studie als prospektive monozentrische Fall-Kontroll-Untersuchung an einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Universitätsklinikum Leipzig) angelegt. Dabei wurden 240 Patienten unter Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien drei differenzierten Gruppen zugewiesen, wobei die Studiengruppe (Patienten mit periprothetischen Infektionen), die Kontrollgruppe 1 (Patienten mit primärer Implantation) und die Kontrollgruppe 2 (Patienten mit Revisionsoperation aufgrund aseptischer Lockerung) jeweils 80 Personen enthielten. Eine Anpassung anhand des Alters, Geschlechts und Lokalisation der Endoprothese gewährleistete eine gleiche Zusammensetzung der Gruppen (matched-pair).

Ein Teil der Untersuchung stellte das Labor aus peripher venösem Blut dar. Es wurden Parameter für den Knochenstoffwechsel (25-Hydroxyvitamin-D3 (25-OHD3), Parathormon, alkalische Phosphatase, Calcium), den Ernährungsstatus (Albumin, Gesamtprotein im Serum) und weitere zusätzliche Parameter (unter anderem Kreatinin, Alanin-Amino-Transferase, Hämoglobin) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Patienten, präoperativ, bestimmt. Der zweite Teil bestand aus einem Patientenfragebogen, welcher einerseits Patientengewohnheiten, wie Zeit im Freien, sportliche Aktivität, Zeit in Bewegung pro Tag, andererseits aber auch krankheits- und therapiespezifische Faktoren, wie vorhandene Osteoporosemedikation, Kortisontherapie und Therapie mit psychotropen Substanzen erfragte. Zusammen geben diese Untersuchungsteile einen Überblick nicht nur über die wichtigsten bekannten und fraglichen Funktionen des Vitamin D-Stoffwechsels, sondern auch dessen Zusammenhang zum Ernährungsstatus und weiteren patientenspezifischen Faktoren.

Die Auswertung der Laborparameter zeigte in mehreren Bereichen signifikante Unterschiede. So konnten in Bezug auf den Knochenstoffwechsel signifikant niedrigere Werte für Calcium in der Studiengruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen 1 und 2 nachgewiesen werden. Das C-reaktive Protein (CRP), als Parameter der Entzündung, verhielt sich gegensätzlich dazu.

Es konnte keine Signifikanz bezüglich des 25-OHD3 festgestellt werden. Trotzdem hatten annähernd die Hälfte der Teilnehmer in jeder Gruppe eine 25-OHD3-Defizienz von unter 20 ng/ml.

In Bezug auf den Ernährungsstatus und die Proteinbalance sind in der Studiengruppe signifikant niedrigere Werte für Albumin im Serum, sowie anteilmäßig mehr Patienten mit niedrigeren Werten für Albumin im Serum feststellbar. Auch der Anteil an Patienten mit erniedrigtem Gesamtprotein im Serum war in der Studiengruppe signifikant niedriger, während der Durchschnittswert für das Gesamtprotein keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte.

Die Patientenfragebögen ergaben, dass signifikant mehr Patienten der Studiengruppe in ihrer Krankheitsgeschichte bereits eine pathologische Fraktur aufgrund einer bestehenden Osteoporose hatten. Dies äußerte sich auch in einem verstärkten Gefühl des Größenverlustes. Zudem nahmen mehr Patienten dieser Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine Osteoporose-Medikation ein. Weiterhin beschrieben Patienten mit PPI eine geringere Zeit im Freien pro Tag sowie in Bewegung allgemein.

Eine detaillierte Differenzierung der Studiengruppe in Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen, unter Ausschluss von Patienten mit vorhandener Osteoporose-Medikation, brachte weitere Unterschiede hervor. So haben Patienten mit akuten Infektionen signifikant niedrigere Spiegel an Calcium und alkalischer Phosphatase, sowie 25-OHD3. Auch die Parameter der Proteinbalance (Albumin, Gesamtprotein, Anteil der Patienten mit erniedrigtem Albumin oder Gesamtprotein) fielen analog aus. Wie zu erwarten, waren die Parameter der Entzündungsreaktion (CRP, Leukozytenzahl) bei den akuten Infektionen signifikant höher nachweisbar als bei chronischen Infektionen.

Die Wirkungsweise und der Signalweg des Vitamin D sind weit erforscht und in vielen Bereichen bereits bekannt. Auch der Zusammenhang eines niedrigen 25-OHD3-

Spiegels und bestimmten Gruppen von Erkrankungen wurde bereits aufgezeigt. Die genaue Darstellung des pathogenetischen Bezuges von Vitamin D zu periprothetischen Infektionen ist jedoch weitestgehend unerforscht. Es existieren nur wenige Studien, die dieses Thema aufgreifen, allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse postulieren. Diese Arbeit konnte keine signifikanten Unterschiede des 25-OHD3 von Patienten mit PPI im Vergleich zu den Kontrollgruppen feststellen. Bemerkenswert war jedoch die Tatsache, dass ein Großteil aller Patientengruppen einen erniedrigten Vitamin D3-Blutspiegel aufwies. Dies korreliert auch mit der Aussage vorausgegangener Studien, die eine Vitamin D-Insuffizienz beziehungsweise -Defizienz in einem Großteil der europäischen Allgemeinbevölkerung beschreiben.

Auch der nachgewiesene Zusammenhang eines schlechten Proteinstatus bei Patienten mit PPI, beziehungsweise noch verstärkt bei akuter Infektion, im Vergleich zu den Kontrollgruppen deckt sich mit anderen Studien, die eine Hypoalbuminämie als unabhängigen Risikofaktor für PPIs und andere Komplikationen zuordnen. Da Vitamin D vorwiegend proteingebunden im Blut transportiert wird, steht dem Organismus bei einem Proteinmangel folglich weniger Vitamin D zur Verfügung.

Die zusätzliche Differenzierung der Studiengruppe in akute und chronische Infektionen konnte signifikante Unterschiede sowohl in 25-OHD3, als auch in den meisten anderen bestimmten Parametern nachweisen. Da diese Unterteilung auch in der Klinik für die Therapieentscheidung bei PPIs bedeutsam ist, scheint es sinnvoll, ein besonderes Augenmerk auf diese Werte zu legen. Um hier allerdings genaue Schlussfolgerungen ziehen zu können, sind größere Patientenzahlen notwendig, als es in der Studiengruppe dieser Arbeit der Fall war.

Zu diesem Zeitpunkt existiert keine ausreichende Studienlage, um den pathologischen Einfluss des Vitamin D-Stoffwechsels auf die Entstehung von PPI vollständig zu verstehen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie scheint eine Substitution von Vitamin D in Verbindung mit Calcium und eine zusätzliche Anpassung des Proteinstatus, vor allem bei Patienten mit akuter PPI sinnvoll zu sein. Allerdings sind auch hier prospektive Placebo-kontrollierte Studien notwendig, um den konkreten Effekt einer derartigen Therapie auf den Krankheitsverlauf zu eruieren.

4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1

Einteilung von periprothetischen Infektionen anhand
des Zeitpunkts des Auftretens nach der Operation..... 12

Abbildung 2

Einteilung der periprothetischen Infektion in akuten
und chronischen Verlauf. 13

5 Literaturverzeichnis

1. Abhimanyu, Coussens AK (2017) The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci* 16(3):314–338. doi:10.1039/c6pp00355a
2. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D (2014) Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg* 27(5):399–406. doi:10.1055/s-0033-1364102
3. Alshahrani F, Aljohani N (2013) Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 5(9):3605–3616. doi:10.3390/nu5093605
4. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(1):76–89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7
5. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M (2017) Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5(12):986–1004. doi:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
6. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Della Valle CJ (2016) Hypoalbuminemia Independently Predicts Surgical Site Infection, Pneumonia, Length of Stay, and Readmission After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 31(1):15–21. doi:10.1016/j.arth.2015.08.028
7. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Cvetanovich GL, Della Valle CJ (2016) Is Hypoalbuminemia Associated With Septic Failure and Acute Infection After Revision Total Joint Arthroplasty? A Study of 4517 Patients From the National Surgical Quality Improvement Program. *J Arthroplasty* 31(5):963–967. doi:10.1016/j.arth.2015.11.025
8. Bolland MJ, Grey A, Avenell A (2018) Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(11):847–858. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1
9. Buddecke E (2018) *Grundriss der Biochemie: Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften*, 9. Aufl. De Gruyter, Berlin

10. Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R (2018) Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int J Mol Sci* 19(3):1–18.
doi:10.3390/ijms19030892
11. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al (2016) Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 103(4):1033–1044.
doi:10.3945/ajcn.115.120873
12. Chen F-P, Lee N, Wang K-C, Soong Y-K, Huang K-E (2002) Effect of estrogen and 1 α ,25(OH) $_2$ - vitamin D $_3$ on the activity and growth of human primary osteoblast-like cells in vitro. *Fertility and Sterility* 77(5):1038–1043.
doi:10.1016/S0015-0282(02)03065-0
13. Colotta F, Jansson B, Bonelli F (2017) Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 85:78–97. doi:10.1016/j.jaut.2017.07.007
14. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ (2014) Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet Oncology* 15(11):e493-e503. doi:10.1016/S1470-2045(14)70263-3
15. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, PhD, Renner W, Seelhorst U, Ma, Wellnitz B, Lld, Kinkeldei J, DEng, Boehm BO, Weihrauch G, MSc, Maerz W, Kinkeldei J (2008) Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Archives of internal medicine* 168(12):1340–1349. doi:10.1001/archinte.168.12.1340.
16. Elmadfa I, Leitzmann C (2019) Ernährung des Menschen, 6. Aufl. utb, Bd 8036. Verlag Eugen Ulmer; UTB GmbH; Ulmer, Stuttgart
17. Feindt E, Ströder J (1977) Zur antimikrobiellen Wirkung von Vitamin D $_3$. *Klin Wschr (Klinische Wochenschrift)* 55(10):507–508. doi:10.1007/BF01489010
18. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, Bianchi R, Crisci M, D'Acerno L, Giordano R, Di Palma G, Conte M, Golino P, Russo MG, Calabrò R, Calabrò P (2014) Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 16(9):435.
doi:10.1007/s11883-014-0435-z
19. Grimberg A, Jansson V, Liebs T, Melsheimer O, Steinbrück A (2018) Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) Jahresbericht 2017.
https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/EPRD-Jahresbericht_2017_Einzelseiten_Online-Version.pdf. Zugriffen: 01. September 2019

20. Hegde V, Dworsky EM, Stavrakis AI, Loftin AH, Zoller SD, Park HY, Richman S, Johansen D, Hu Y, Taylor JA, Hamad CD, Chun RF, Xi W, Adams JS, Bernthal NM (2017) Single-Dose, Preoperative Vitamin-D Supplementation Decreases Infection in a Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am* 99(20):1737–1744. doi:10.2106/JBJS.16.01598
21. Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin
22. Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18(2):153–165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
23. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ, Bozic KJ (2015) Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty* 30(9):1492–1497. doi:10.1016/j.arth.2015.03.035
24. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont MA (2014) The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. *J Arthroplasty* 29(5):929–932. doi:10.1016/j.arth.2013.09.017
25. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhav A, Mont MA (2016) Periprosthetic joint infection. *The Lancet* 387(10016):386–394. doi:10.1016/S0140-6736(14)61798-0
26. Kapadia BH, Banerjee S, Cherian JJ, Bozic KJ, Mont MA (2016) The Economic Impact of Periprosthetic Infections After Total Hip Arthroplasty at a Specialized Tertiary-Care Center. *J Arthroplasty* 31(7):1422–1426. doi:10.1016/j.arth.2016.01.021
27. Karow T, Lang-Roth R (2017) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 26. Aufl. Thomas Karow Verlag, Pulheim
28. Khoo A-L, Chai LYA, Koenen HJPM, Oosting M, Steinmeyer A, Zuegel U, Joosten I, Netea MG, van der Ven AJAM (2011) Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine* 55(2):294–300. doi:10.1016/j.cyto.2011.04.016
29. Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW (2017) Periprosthetic Joint Infection Is the Main Cause of Failure for Modern Knee Arthroplasty: An Analysis

- of 11,134 Knees. Clin Orthop Relat Res 475(9):2194–2201. doi:10.1007/s11999-017-5396-4
30. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y (2017) Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. Int Wound J 14(3):529–536. doi:10.1111/iwj.12640
 31. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C (2007) The operation of the century: total hip replacement. The Lancet 370(9597):1508–1519. doi:10.1016/S0140-6736(07)60457-7
 32. Liu LCY, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, Silljé HHW, van Gilst WH, Jaarsma T, Boer RA de (2011) Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. Eur J Heart Fail 13(6):619–625. doi:10.1093/eurjhf/hfr032
 33. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U (2014) Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? Int Orthop 38(7):1499–1504. doi:10.1007/s00264-014-2338-6
 34. Milešević J, Samaniego L, Kiely M, Glibetić M, Roe M, Finglas P (2018) Specialized food composition dataset for vitamin D content in foods based on European standards: Application to dietary intake assessment. Food Chem 240:544–549. doi:10.1016/j.foodchem.2017.07.135
 35. Moormeier DE, Bayles KW (2017) Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism. Mol Microbiol 104(3):365–376. doi:10.1111/mmi.13634
 36. Moulas AN, Vaiou M (2018) Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. J Biotechnol 285:91–101. doi:10.1016/j.jbiotec.2018.08.010
 37. Müller M, Trampuz A, Winkler T, Perka C (2018) Die ökonomische Herausforderung der zentralisierten Behandlung von Patienten mit periprothetischen Infektionen. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 156:407–413. doi:10.1055/s-0044-100732
 38. Müller-Esterl W (2018) Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler - Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kersch, Stefan Kieß und Katrin Ridinger, 3. Aufl. Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg; Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg
 39. Naal FD, Impellizzeri FM, Lenze U, Wellauer V, Eisenhart-Rothe R von, Leunig M (2015) Clinical improvement and satisfaction after total joint replacement: a

- prospective 12-month evaluation on the patients' perspective. *Qual Life Res* 24(12):2917–2925. doi:10.1007/s11136-015-1042-3
40. O'Mahony L, Stepien M, Gibney MJ, Nugent AP, Brennan L (2011) The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status. *Nutrients* 3(12):1023–1041. doi:10.3390/nu3121023
 41. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N (2017) Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Deutsches Ärzteblatt* 114(20):347–353. doi:10.3238/arztebl.2017.0347
 42. Pols HAP, Birkenhäger JC, Foekens JA, van Leeuwen, J. P. T. M., Pols HAP, van Leeuwen JPTM (1990) Vitamin D: A modulator of cell proliferation and differentiation. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 37(6):873–876. doi:10.1016/0960-0760(90)90435-N
 43. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J (2008) Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 466(7):1710–1715. doi:10.1007/s11999-008-0209-4
 44. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2016) *Biochemie, 4. Aufl. Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag; Thieme, Stuttgart
 45. Renz N, Perka C, Trampuz A (2016) Management periprotetischer Infektionen des Kniegelenks. *Orthopade* 45(1):65–71. doi:10.1007/s00132-015-3217-6
 46. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenooghe T, Dubois M, Pattou F (2002) 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology* 143(12):4809–4819. doi:10.1210/en.2002-220449
 47. Signori V, Romanò CL, Vecchi E de, Mattina R, Drago L (2015) May osteoarticular infections be influenced by vitamin D status? An observational study on selected patients. *BMC Musculoskelet Disord* 16:183. doi:10.1186/s12891-015-0648-5
 48. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (2010) Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect* 40(4):185–211. doi:10.1016/j.medmal.2009.12.009

49. Spath L, Ulivieri A, Lavra L, Fidanza L, Carlesimo M, Giubettini M, Narcisi A, Luciani E, Bucci B, Pisani D, Sciacchitano S, Bartolazzi A (2017) Antiproliferative Effects of 1 α -OH-vitD3 in Malignant Melanoma: Potential Therapeutic implications. *Sci Rep* 7, article number: 40370:1–12. doi:10.1038/srep40370
50. Springer BD (2015) The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 30(6):908–911. doi:10.1016/j.arth.2015.03.042
51. Wamberg L, Cullberg KB, Rejnmark L, Richelsen B, Pedersen SB (2013) Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial. *Horm Metab Res* 45(6):456–462. doi:10.1055/s-0032-1331746
52. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF (2012) Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 523(1):123–133. doi:10.1016/j.abb.2012.04.001
53. Zajonz D, Prager F, Edel M, Möbius R, Daikos A, Fakler JK, Josten C, Kratzsch J, Roth A (2018) The significance of the vitamin D metabolism in the development of periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair analysis of 240 patients. *Clin Interv Aging* 13:1429–1435. doi:10.2147/CIA.S171307
54. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351(16):1645–1654. doi:10.1056/NEJMra040181


6 Darstellung des eigenen Beitrags

Als geteilter Erstautor dieser Publikation habe ich maßgeblich an der Konzeptionierung und Planung der Studie mitgewirkt. Weiterhin habe ich die Datenerfassung der Patientenfragebögen und Laborparameter selbstständig durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten habe ich in Zusammenarbeit mit dem Autor Robert Möbius realisiert. Zuletzt habe ich zu einem großen Teil bei der Vorbereitung und Erstellung des Manuskripts mitgewirkt.

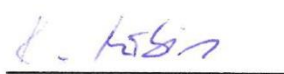
Die folgenden Mitautoren bestätigen mit ihrer Unterschrift die Darstellung meines eigenen Beitrages an der Publikation.



Dirk Zajonz (korrespondierender Autor, geteilter Erstautor)



Melanie Edel



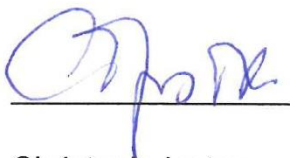
Robert Möbius



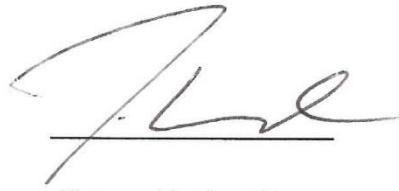
Alexander Daikos



Johannes KM Fakler



Christoph Josten



Jürgen Kratzsch



Andreas Roth

Dies ist eine Kopie. Das Originaldokument liegt dem Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens bei.

7 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, Florian Lutz Prager, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

8 Lebenslauf

Geburtsname: Florian Lutz Prager
Geburtsdatum: 15.07.1994
Geburtsort: Gera, Deutschland
Staatsbürgerschaft: Deutsch
Familienstatus: ledig

Persönlicher Werdegang

Schulische Ausbildung

2005-2013 Zabel-Gymnasium Gera
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (1,0)
2003-2005 Grundschule "Erich Kästner", Gera
2001-2003 Grundschule "Am Birkenwäldchen", Gera

Akademische Ausbildung und staatliche Examina

11/2018 Klinische Ausbildung an der Universität Leipzig mit
Bestehen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
(M2) (3,0)
10/2015 Vorklinische Ausbildung an der Universität Leipzig mit
Bestehen des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
(M1) (2,0)
10/2013 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Leipzig

Praxiserfahrungen

26.02.-27.03.2018 Famulatur Allgemeinmedizin – Dr. med. Martin Franke
31.08.-30.09.2017 Famulatur Notfalleinsatzfahrzeug/Notfallmedizin – ASB
Leipzig

20.02.-21.03.2017	Famulatur Innere Medizin, Pneumologie – Universitätsklinikum Leipzig
08.08.-06.09.2016	Famulatur Orthopädie – SRH Waldklinikum Gera
14.07.-12.08.2014	Pflegepraktikum Thorax- und Gefäßchirurgie – SRH Waldklinikum Gera
24.02.-25.03.2014	Pflegepraktikum Thorax- und Gefäßchirurgie – SRH Waldklinikum Gera
19.08.-17.09.2013	Pflegepraktikum Orthopädie/Traumatologie – SRH Waldklinikum Gera

Fremdsprachen

Englisch (gute Kenntnisse in Wort und Schrift),
Französisch (Niveau B2)

Wissenschaftlicher Werdegang

Promotion

10/2017 Beginn der Promotion an der Klinik für Orthopädie,
Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie des
Universitätsklinikums Leipzig

Publikationen mit geteilter Erstautorenschaft:

Zajonz, Dirk; Prager, Florian; Edel, Melanie; Möbius, Robert; Daikos, Alexandros;
Fakler, Johannes Km; Josten, Christoph; Kratzsch, Jürgen; Roth, Andreas (2018):

**The significance of the vitamin D metabolism in the development of
periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair
analysis of 240 patients.**

In: Clinical interventions in aging 13, S. 1429–1435. DOI: 10.2147/CIA.S171307.

9 Danksagung

Ich danke meinen Betreuer Prof. Dr. med. Andreas Roth für das Ermöglichen dieser Promotion und die organisierte Supervision während der Arbeit an meiner Dissertationsschrift.

Ein besonderer Dank geht an meine Ko-Betreuer PD Dr. med. habil. Dirk Zajonz für die gute Zusammenarbeit während der Planung, Erstellung und Veröffentlichung der Publikation und die zielführende Beantwortung aller meiner Fragen während der Verfassung der Dissertationsschrift. Er wird für mich sowohl in meiner zukünftigen akademischen als auch klinischen Laufbahn ein Vorbild sein.

Meinen aufrichtigsten Dank auch an die weiteren Co-Autoren der Publikation, Melanie Edel, Robert Möbius, Alexandros Daikos, PD Dr. med. habil. Johannes KM Fakler, Prof. Dr. med. Christoph Josten und Prof. Jürgen Kratzsch.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium und damit auch diese Promotion erst ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meiner Freundin Nicole Dube bedanken, die mir geduldig, motivierend und hilfsbereit in jeder Situation zur Seite stand. Ohne ihre liebevolle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.